文章编号:1000-5404(2007)08-0733-03

论著

口服维生素E对维持性血液透析患者血清几种炎症因子水平的影响

冯利平,张 玲,钟 玲,朱冬菊,刘 玲 (重庆医科大学附属第二医院肾内科,重庆 400010)

提 要:目的 探讨抗氧化剂维生素E对维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者微炎症状态的影响。**方法** MHD患者58例,口服维生素E 400 mg/d,服药6周,观察用药前后高敏C-反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等炎症指标及血浆中维生素E浓度,选20例健康者作正常对照。**结果** 血透患者CRP水平[(4.71±1.81)mg/L与(2.10±0.67)mg/L]、IL-6水平[(96.25±46.19) pg/ml与(49.30±28.12)pg/ml]、IL-10水平[(75.12±32.29) pg/ml与(48.21±24.77) pg/ml]、TNF-α水平[(0.082±0.03) ng/ml与(0.037±0.02)ng/ml]明显高于正常对照组($P<0.01$)。给予维生素E治疗后,CRP水平[(3.49±1.34) mg/L与(4.71±1.81)mg/L]和TNF-α水平[(0.042±0.02)ng/ml与(0.082±0.03)ng/ml]较治疗前明显降低($P<0.01$),IL-6水平[(92.73±34.05) pg/ml与(96.25±46.19)pg/ml]和IL-10水平[(1.42±20.62)pg/ml与(5.12±32.29)pg/ml]较治疗前无显著性差异($P>0.05$)。**结论** 大剂量维生素E(400 g/d)可以改善MHD患者的微炎症状态,血透患者短期应用大剂量维生素E未见明显副作用。

关键词: 维生素E;血液透析;微炎症
中图法分类号: R392.11;R459.5;R977.25 **文献标识码:** A

Effect of vitamin E supplementation on microinflammation in maintenance hemodialysis patients

FENG Li-ping, ZHANG Ling, ZHONG Ling, ZHU Dong-ju, LIU Ling (Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To evaluate the effect and safety of vitamin E supplementation on microinflammation in maintenance hemodialysis (MHD) patients. Methods Fifty-eight MHD patients and 20 healthy volunteers were involved in this study. The patients took 400 mg/d vitamin E orally for 6 weeks. The plasma levels of vitamin E and microinflammatory cytokines including C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor (TNF-α) were measured before and at the end of vitamin E supplementation respectively. Results The plasma levels of CRP, IL-6, TNF-α [(4.71±1.81) mg/L, (96.25±46.19) pg/ml, (0.082±0.03) ng/ml] in MHD patients were significantly higher than those in controls respectively [(2.10±0.67) mg/L, (49.30±28.12) pg/ml, (0.037±0.02 ng/ml)] ($P<0.01$). Vitamin E supplementation at dose of 400 mg/d decreased the plasma levels of CRP [(3.49±1.34) mg/L *vs* (4.71±1.81) mg/L], TNF-α [(0.042±0.02) ng/ml *vs* (0.082±0.03) ng/ml] ($P<0.01$) as compared with those before vitamin E supplementation, but caused no significant changes of plasma levels of IL-6 [(92.73±34.05) pg/ml *vs* (96.25±46.19) pg/ml] and IL-10 [(1.42±20.62) pg/ml *vs* (5.12±32.29) pg/ml]. Conclusion Microinflammation exists in MHD patients, and vitamin E at dose of 400 mg/d ameliorates microinflammation without apparent side effects.

Key words: vitamin E; hemodialysis; micro-inflammation

在维持性血液透析患者(maintenance hemodialysis, MHD)中,微炎症状态是影响透析患者长期存活和生活质量的重要因素。现有的研究表明,对微炎症状态

作者简介:冯利平(1965-),女,四川省西充县人,主治医师,主要从事血液净化治疗方面的研究。电话:(023)63784341
收稿日期:2006-06-07;修回日期:2007-01-19

的早期干预治疗，可以减少血液透析患者心血管并发症的发生，改善贫血和营养不良状态。维生素 E 是一种重要的非酶抗氧化剂，血液透析患者服用大剂量维生素 E 能否通过非特异的抗氧化治疗改善微炎症状态，以及服用大剂量维生素 E 的安全性目前尚无系统研究。本研究旨在检测 MHD 患者维生素 E 治疗前后炎症标志物的变化以及短期大剂量服用维生素 E 的副作用，观察维生素 E 对血液透析患者的治疗效果。

1 材料与方法

1.1 病例选择

收集 2005 年 1 月至 2006 年 3 月我院住院和门诊接受维持性血液透析患者 58 例，其中男性 28 例，女性 30 例，年龄 33～82(57.05±24.45)岁；所有患者已常规血液透析 3 个月以上，平均透析(36±28.12)个月，每次血透使用血仿膜或聚砜膜透析器，采用碳酸氢盐透析液，透析液流量 500 ml/min，血流量 200～300 ml/min。透析频率 2～3 次/周，3～4 h/次，Kt/V 维持 >1.2。所有患者在实验前近 1 个月均无急、慢性感染、心力衰竭、不稳定心绞痛及手术史；排除原发病为系统性红斑狼疮、血管炎等自身免疫性疾病及合并肿瘤、甲状腺疾病、病毒性肝炎等。实验前近 3 个月所有患者均未使用过维生素 E 和维生素 C 等抗氧化药物。原发病：原发性肾小球疾病 9 例、高血压肾病 13 例、糖尿病肾病 18 例、痛风性肾病 9 例、多囊肾 4 例、缺血性肾病 3 例、梗阻性肾病 2 例。选择年龄、性别匹配的 20 例健康志愿者，男性 8 例，女性 12 例，年龄(55.45±21.56)岁作为对照组。

1.2 研究方法

所有患者口服维生素 E 400 mg/d，连续治疗 6 周，用药前后采取血标本。患者在干预期间其他的治疗药物和透析方案不变。

1.3 标本采集

血透患者上机前采血均未空腹采血，对照组晨起采血。EDTA 抗凝管静脉血 3 ml，30 min 内分离血浆，-70 ℃保存，同一批检测 IL-6、IL-10、TNF-α；肝素抗凝管静脉血 1.5 ml，30 min 内分离血浆(3 000 r/min，10 min)，-70 ℃保存，2 周内完成维生素 E 检测。常规检查血脂、肝功、血常规、肾功生化及高敏 CPR。

1.4 检测方法

维生素 E 检测采用比色法，使用南京建成生物工程研究所提供的试剂盒，CRP 采用透射免疫比浊法测定，试剂盒由上海太阳生物技术有限公司提供。IL-6、TNF-α 检测采用放射免疫法，试剂盒来源于北京福瑞生物工程公司；IL-10 检测采用酶联免疫吸附法，IL-10 试剂盒来源于晶美生物工程(北京)有限公司；血脂、肝功、血常规、肾功生化采用全自动生化仪检测。

1.5 统计学处理

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 SPSS 11.0 统计软件进行两组间比较 t 检验和多组间方差分析。

2 结果

2.1 血透患者的炎症指标及维生素 E 治疗情况

如表 1 如示，患者 CRP、IL-6、IL-10、TNF-α 水平较对照组显著升高($P<0.01$)，维生素 E 浓度较对照组显著下降($P<0.01$)；维生素 E 400 mg/d 治疗 6 周后，CRP、TNF-α 水平明显降低($P<0.01$)，IL-6 、IL-10 的均值较治疗前有所下降，但差异无显著性($P<0.05$)。维生素 E 水平较治疗前明显升高($P<0.05$)。

表 1 维生素 E 对血透患者炎症指标的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	CRP (mg/L)	IL-6 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)	TNF-α (ng/ml)	维生素 E (μg/ml)
对照组	2.10±0.67	49.30±28.12	48.21±24.77	0.037±0.02	6.58±1.44
治疗前	4.71±1.81[a]	96.25±46.19[a]	75.12±32.29[a]	0.082±0.03[a]	3.27±1.36[a]
治疗后	3.49±1.34[b]	92.73±34.05	71.42±20.62	0.042±0.02[b]	5.49±2.06[c]

a：$P<0.01$，与对照组比较；b：$P<0.01$，c：$P<0.05$，与治疗前比较

2.2 维生素 E 的安全性

服药期间患者无出血、血栓等副作用，对 ALB、Hb、血脂等均无影响，治疗前后比较均无显著性差异($P>0.05$)(表 2)。

表 2 维生素 E 对血透患者 ALB、Hb、血脂的影响

组别	ALB (g/L)	TG (mmol/L)	CHOL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)	Hb (g/L)
用药前	36.31±4.01	1.10±0.47	4.07±1.05	2.36±0.78	1.19±0.42	86.16±19.71
用药后	37.13±3.59	1.19±0.70	3.52±0.96	1.99±0.72	1.12±0.28	81.92±21.99

3 讨论

由于代谢产物蓄积、氧化应激、生物不相容性透析膜、透析液质量、蛋白质-能量性营养不良的诸多因素，终末期肾病(end stage renal disease，ESRD)患者存在炎症因子的轻微而持续的活化，这种慢性微炎症状态与血管硬化、贫血、营养不良、促红素抵抗、感染等密切相关[1-3]，是增加 ESRD 患者病死率的主要原因；表现为 CRP、IL-6、TNF-α 等炎症因子水平的升高。本研究结果表明，MHD 患者血浆 hc-CRP、IL-6、TNF-α 水平均显著高于正常对照组，证实了 MHD 患者体内存在微炎症状态。说明了 ESRD 患者处于一种细胞因子激活的慢性微炎症状态。

本研究检测了 MHD 患者体内抗炎症细胞因子 IL-10 水平。IL-10 被认为是反向调节炎症瀑布(inflammatory cascade)的细胞因子，可抑制前炎症因子如 IL-1、IL-6、TNF-α 等的产生及单核细胞的活化。但我们的研究结果显示，MHD 患者 IL-10 水平与 IL-6、TNF-α、CRP 水平一样明显高于正常对照组，与 Borazan

等[4]报道一致。文献[5]报道肾脏是机体清除炎性因子的主要通路,ESRD 患者 IL-10 总清除率只有正常的 1/3;有研究认为 IL-10 的分泌是一种代偿机制,当机体受到不利因素刺激时,IL-10 分泌增强[6],均可解释本研究中患者的高水平。目前认为 IL-10 基因多态性影响 IL-10 的分泌[7],其基因多态性与血透患者的心血管疾病发生率和病死率相关,IL-10 A/A 基因是 MHD 患者微炎症状态及动脉粥样硬化高发的预测因子;ESRD 患者是通过 IL-10 G/G 基因调控 IL-10"高产",下调炎症反应来起保护作用的[8]。由于我们未对 IL-10 进行基因多态性的检测,未能了解我们的研究对象是否以 IL-10 G/G 基因型为主,故有关 IL-10 的基因多态性检测以及与 CRP 的关系有待于进一步研究。

维生素 E 是常见的脂溶性抗氧化剂,维生素 E 的抗氧化作用表现在对许多脂溶性自由基有高度的反应性,是超氧自由基的中间受体,能抑制单氧活性,并通过细胞外非酶机制清除自由基,并和不饱和脂肪酸竞争与自由基的结合,从而阻止脂质氧化过程中的连锁反应,还可调节信号传导途径影响细胞对氧化应激的反应[9,10]。氧化应激通过核因子 κB(NF-κB)、激活蛋白-1(AP-1)途径激活单核细胞的炎症基因启动子,随后相关 mRNA 激活转录产生炎症因子,炎症因子反过来通过白细胞膜上 NADPH 氧化酶复合物的氧化作用产生 ROS 放大氧化应激的反应,进一步刺激炎症细胞活化;这一现象说明抗氧化治疗具有抗炎效应[11,12]。近期研究显示维生素 E(γ 生育酚)能有效地抑制炎症细胞活化和促炎细胞因子生成;维生素 E 可以抑制蛋白激酶 C 和核因子 κB(NF-κB)的活化,降低血小板的黏附性,阻止血管平滑肌的增殖,抑制单核巨噬细胞释放炎症介质,对炎症进展和动脉粥样硬化的发生具有保护作用[13,14]。我们研究结果显示,MHD 患者在 400 mg/d 维生素 E 口服 6 周后,患者 CRP、TNF-α 水平较治疗前明显降低($P<0.01$),说明通过抗氧化治疗能改善微炎症反应;由于 IL-6、IL-10 水平治疗前后差异无显著性,因此维生素 E 治疗微炎症状态有待于进一步探讨。

本研究对象在服用 400 mg/d 维生素 E 的过程中未发现明显的副作用,表明血透患者短期服用大剂量维生素 E 是安全的,但长期服用的安全性有待于进一步探讨。

总之,本研究证实,口服 400 mg/d 维生素 E 能改善 MHD 患者微炎症反应,为治疗微炎症状态提供了一种有效方法。

参考文献:

[1] Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient[J]. Blood Purif, 2001, 19(5): 53-61.

[2] 夏时海,赵晓晏,郭　萍. 急性胰腺炎促炎因子和抗炎因子变化的动态观察[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(4): 462-464.

[3] 何冬梅. 维持性血透患者营养不良的原因及营养管理[J]. 实用临床医药杂志, 2005, 9(10): 26-28.

[4] Borazan A, Ustun H, Ustundag Y, *et al*. The effects of peritoneal dialysis and hemodialysis on serum tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive-protein levels [J]. Mediators Inflamm, 2004, 13(3): 201-204.

[5] Andersen S R, Lambrecht L J, Swan S K, *et al*. Disposition of recombinant human interleukin-10 in subjects with various degrees of renal function[J]. J Clin Pharmacol, 1999, 39(10): 1015-1020.

[6] 王沙燕,戴　勇,黄瑞芳,等. 慢性肾衰患者血浆 IL-10、IL-6、TNF-α 量的变化及血液透析对其影响[J]. 上海免疫学杂志, 2000, 20(1): 55-56.

[7] Girndt M, Kaul H, Sester U, *et al*. Anti-inflammatory interleukin-10 genotype protects dialysis patients from cardiovascular events[J]. Kidney Int, 2002, 62(3): 949-955.

[8] 吴红赤,凌　红,那士平,等. 白细胞介素 10 基因启动子-1082A/G 多态性与终末期肾病患者微炎症和动脉硬化的关系[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(29): 2076-2080.

[9] Azzi A, Boscoboinik D, Hensey C. The protein kinase C family[J]. Eur J Biochem, 1992, 208(3): 547-557.

[10] 刘章锁,王国勤. 丙丁酚加维生素 E 对高脂饮食大鼠肾间质纤维化的影响[J]. 郑州大学学报:医学版, 2004, 39(1): 81-83.

[11] Nava M, Quiroz Y, Vaziri N, *et al*. Melatonin reduces renal interstitial inflammation and improves hypertension in spontaneously hypertensive rats[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2003, 284(3): F447-F454.

[12] Rodriguez-Iturbe B, Zhan C D, Quiroz Y, *et al*. Antioxidant-rich diet relieves hypertension and reduces renal immune infiltration in spontaneously hypertensive rats[J]. Hypertension, 2003, 41(2): 341-346.

[13] Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen-Khoa T, *et al*. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure[J]. J Immunol, 1998, 161(5): 2524-2532.

[14] Yoshikawa T, Yoshida N. Vitamin E and leukocyte-endothelial cell interactions[J]. Antioxid Redox Signal, 2000, 2(4): 821-825.

(编辑　薛国文)